

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

 Select All **Clear Selections****Print/Save Selected****Send Results****Format****Display Selected****Free**

1. 4/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012477384 **Image available**

WPI Acc No: 1999-283492/199924

XRAM Acc No: C99-083733

VCAM-1 expression inhibitor - containing dilazep, useful as inhibitor of cell adhesion, or for treating allergies, asthma or rheumatism

Patent Assignee: KOWA CO LTD (KOWA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| | | | | | | |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
| JP 11092382 | A | 19990406 | JP 97258472 | A | 19970924 | 199924 B |

Priority Applications (No Type Date): JP 97258472 A 19970924

Patent Details:

| | | | | |
|-------------|------|--------|-------------|--------------|
| Patent No | Kind | Lan Pg | Main IPC | Filing Notes |
| JP 11092382 | A | 5 | A61K-031/55 | |

Abstract (Basic): JP 11092382 A

VCAM-1 expression inhibitor containing as active substance, dilazep of formula (I), its acid addition salts, or their solutions are new: R = a group of formula (i).

USE - Used as inhibitors of cell adhesion, or drugs for allergies, asthma, or rheumatism, in form of tablet, capsule, eye lotion, or injection preparations containing dose of 0.1-1000 mg/day of the active substance.

Dwg. 0/2

Title Terms: EXPRESS; INHIBIT; CONTAIN; USEFUL; INHIBIT; CELL; ADHESIVE; TREAT; ALLERGIC; ASTHMA; RHEUMATISM

Derwent Class: A96; B03

International Patent Class (Main): A61K-031/55

International Patent Class (Additional): C07D-243/08

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

 Select All **Clear Selections****Print/Save Selected****Send Results****Format****Display Selected****Free**

© 2005 Dialog, a Thomson business

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-92382

(43)公開日 平成11年(1999)4月6日

(51)Int.Cl.[®]
A 61 K 31/55

識別記号
AED
ABE
ABF
ABG
ABL

F I
A 61 K 31/55
AED
ABE
ABF
ABG
ABL

審査請求 未請求 請求項の数5 OL (全5頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平9-258472

(22)出願日 平成9年(1997)9月24日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成9年7月25日
社団法人日本生化学会発行の「生化学 第69巻第7号」
に発表

(71)出願人 000163006

興和株式会社
愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号

(72)発明者 鈴木 宏治
三重県津市上浜町6丁目4-35

(72)発明者 武谷 浩之
三重県津市観音寺町511 大学宿舎B-54
号

(72)発明者 出口 洋
三重県津市江戸橋1丁目104 志登茂独身
マンション202号

(74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 細胞接着阻害剤

(57)【要約】

【解決手段】 ジラゼブ、その酸付加塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とするV C A M-1発現抑制剤、細胞接着阻害剤、抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗リウマチ剤。

【効果】 ジラゼブは優れたV C A M-1発現抑制作用及び細胞接着抑制作用を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ジラゼブ、その酸付加塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とするV C A M-1 発現抑制剤。

【請求項2】 ジラゼブ、その酸付加塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とする細胞接着阻害剤。

【請求項3】 ジラゼブ、その酸付加塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とする抗アレルギー剤。

【請求項4】 ジラゼブ、その酸付加塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とする抗喘息剤。

【請求項5】 ジラゼブ、その酸付加塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とする抗リウマチ剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、V C A M-1 の発現を抑制することによって細胞接着を阻害する作用を有し、抗アレルギー剤、抗喘息剤、抗リウマチ剤、抗炎症剤などとして有用な医薬品に関する。

【0002】

【従来の技術】 種々の炎症において、炎症部位への白血球やリンパ球の浸潤が認められる。このうち例えば、喘息患者の気管への好酸球の浸潤（大橋ら、アレルギー、39、1541-1549(1990)）、動脈硬化症の血管へのマクロファージの浸潤（Ross R Nature、362、801-809(1993)）、急性炎症部位、接触性皮膚炎及び関節リウマチ患者の滑膜への種々の白血球の浸潤（Arend WP & Dzyer J M, Arthritis Rheum., 33, 305-315(1990)）がよく知られている。

【0003】 これらの白血球やリンパ球の浸潤は、サイトカイン、ケモカイン、リピッド及び補体等によって惹起される（Albelda SMら, FASEB J., 8, 504-512(1994)）。活性化した流血中の白血球は、インターロイキン-1 や腫瘍壊死因子（TNF）- α などのサイトカインにより活性化した血管内皮細胞とローリング（rolling）又はテターリング（tethering）と呼ばれる相互作用を行ない、血管内皮細胞と接着（adhesion）する。その後、血管内皮を潜りぬけ（transmigration）、炎症部位へと浸潤する。

【0004】 この白血球と血管内皮細胞との相互作用の過程に、セレクチン、インテグリン及びイムノグロブリンファミリー、CD44などの種々の接着分子が関与していることが報告されている（Albelda SMら, FASEB J., 4, 2868-2880(1990)）。また、これらの接着分子はリンパ球のホーミングにも関与していることが報告されている（Shimizu Yら, Immunology Today, 13, 106-112(1992)）。更にこれらの接着分子は癌の転移における血管内皮細胞との接着にも関与していることが報告されている（Gorsky A, 15, 251-255(1992)）。

【0005】 このように白血球や癌細胞の血管内皮細胞への細胞接着は、種々の炎症疾患における白血球の炎症部位への浸潤又は癌の転移に重要な役割を果している。

【0006】 従って、このような細胞接着及び細胞浸潤を阻害する物質が喘息、アレルギー、リウマチ等の疾患及び炎症や癌の転移に対して有効の薬剤となりうることが報告された（特開平9-143075号公報）。

【0007】 一方、V C A M-1 は免疫グロブリンファミリーに属する分子量110 kDaで7個の免疫グロブリン領域を持つ蛋白質である。V C A M-1 は種々のケモカインや炎症性メディエーターにより活性化した血管内皮細胞及び滤胞樹状細胞（follicular dendritic cell）に発現していることが知られている。また、V C A M-1 のリガンドとしては、V L A-4 (α 4 β 1) が知られており好中球以外の白血球に分布している。また、 α 4 β 7 もリガンドとして知られており、リンパ球、N K 細胞及び好酸球に分布している（Erle D J et al., J Immunol 153:517, 1994）。V C A M-1 又はそのリガンドであるV L A-4 が動脈硬化（Cybulsky MI et al., Science, 251:788-791, 1991, O'Brien Kdet al., J Clin Invest, 92:945-951, 1993）やリウマチ（Issekutz Acet al., J Exp Meds, 181:1197-1203, 1995, Postigo AA, et al., J Clin Invest, 89:1445-1452, 1992, Morales-Ducret Jet al., J Immunol, 149:1424-1431, 1992）、喘息（Nakajima H et al., J Exp Med, 179:1145-1154, 1994, Pretolani M et al., J Exp Med. 180:795-805, 1994）、腎炎（Mulligan MS et al., J Clin Invest, 91:577-587, 1993）、脳脊髄炎（Yednock Taet al., Nature, 356:63-66, 1992）などの炎症性疾患及び移植（Pelletier RP et al., J Immunol, 149:2473-2481, 1992）に関与していることが報告されている。従って、V C A M-1 の発現を抑制する物質、又はV C A M-1 とそのリガンドの結合を抑制する物質は血管内皮細胞と白血球の細胞接着を阻害し、前述の疾患において治療効果が期待できる。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】 従って、本発明の目的はV C A M-1 の発現を抑制することにより細胞接着を阻害する種々の疾患の治療薬を提供するものである。

【0009】

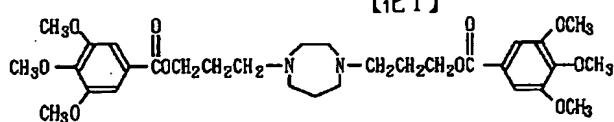
【課題を解決するための手段】 斯かる実情に鑑み、本発明者らはV C A M-1 の発現を抑制する物質を得るべく鋭意研究を行なった結果、心・脳・腎疾患治療剤として知られているジラゼブ又はその塩がV C A M-1 の発現を抑制し、優れた細胞接着阻害作用を有することを見出して本発明を完成した。

【0010】 すなわち本発明は、ジラゼブ、その酸付加塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とするV C A M-1 発現抑制剤、細胞接着阻害剤、抗アレルギー剤、抗喘息剤及び抗リウマチ剤を提供するものである。

【0011】

【発明の実施の形態】 本発明の有効成分であるジラゼブは公知の化合物であり、下記の式で表される。

【0012】



【0013】特にジラゼブの塩酸塩・1水和物は血流量増加作用、抗血小板作用、赤血球機能・血液流動性の改善作用、心筋保護、脳代謝賦活作用、腎機能改善作用等を有し、虚血性心疾患、狭心症、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症、腎機能障害等の治療剤として広く使用されている。しかしながら、この化合物がVCA-M-1の発現を抑制することは未だ報告されていない。

【0014】本発明の有効成分であるジラゼブは例えば特公昭44-23334号公報に記載の方法で製造することができる。

【0015】本発明においては、ジラゼブの酸付加塩を用いることでき、酸付加塩は常法によって製造することができる。酸付加塩の酸としては、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；酢酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、メタスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸などが挙げられる。

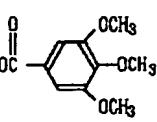
【0016】また、溶媒和物としては、製造時、精製時などに用いた溶媒例えば、水、アルコールなどが付加したものであり、細胞接着作用に悪影響を及ぼさないものであれば特に制限はない。溶媒和物としては水和物が好ましい。

【0017】後記実施例に示すようにジラゼブ又はその塩は、VCA-M-1の発現を強く抑制し、これに基づく細胞接着阻害作用を有することから、抗アレルギー剤、抗喘息剤、抗リウマチ剤として有用である。本発明医薬の対象疾患としては、例えばアレルギー性結膜炎、春季カタル等のアレルギー性眼疾患；アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎等のアレルギー性皮膚疾患；アレルギー性鼻炎；気管支喘息；リウマチ等が挙げられる。

【0018】本発明の医薬は、ジラゼブ、その酸付加塩又は溶媒和物を有効成分とするものであり、この有効成分を単独で、又は他の薬学的に許容される賦形剤、結合剤、担体、希釈剤などを用いて錠剤、カプセル剤、顆粒剤、注射剤、坐剤、点眼剤等の任意の剤型とができる。これらの製剤は公知の方法で製造することができる。例えば経口投与用製剤とする場合には、ジラゼブを澱粉、マンニトール、乳糖等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤；タルク、スタリン酸マグネシウム等の滑沢剤；軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤、などを適宜組み合わせて処方することにより製造することができる。

【0019】本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年

【化1】



齢、性別、症状等によって異なるが、ジラゼブとして、通常成人の場合、1日0.1～1.000mgを1～3回に分けて投与するのが好ましい。

【0020】

【実施例】以下に、塩酸ジラゼブ（1水和物）のVCA-M-1発現抑制作用及び細胞接着阻害作用の実施例を挙げて本発明を説明する。

【0021】実施例1

ヒト臍帯静脈内細胞（H U V E C s）を、塩酸ジラゼブを含む培養液で20分間プレインキュベートした後、腫瘍壊死因子（TNF：10U/ml）又はホルボールエステル（PAM：5U/ml）で刺激し、4、8時間後の細胞表面上のVCA-M-1の抗原量をELISAにより測定した。その結果、図1及び図2に示すように塩酸ジラゼブはTNF、PMA刺激によるVCA-M-1の発現を濃度依存的に強く阻害した。

【0022】実施例2

（細胞接着阻害作用）ロス（Ross）らの方法（J. Biol. Chem., 267, 8537-8543(1992)）を参考にして行なった。すなわち、ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞（H U V E C）を48穴プレートでコンフルエントになるまで培養後、IL-1 β 、TNF α 又はLPSを添加した。添加5時間後にPKH2（大日本製薬社製）にてFITCラベルしたヒト単球／組織球由来細胞であるU937を各ウェルに 3×10^5 細胞添加した。45分間室温で静置後、接着していないU937を洗い流し、1%Triton X-100で細胞を溶解して、残存している蛍光強度を測定した（Exi. 494nm, Emi. 504nm）。H U V E CはEGM-UV（クラボウ社製）で、また、U937は RPMI 1640+10%FCSにて培養した。H U V E Cへの薬物の添加はIL-1 β 、TNF α 及びLPS混合物添加時に、U937へは細胞接着試験の24時間前に添加して作用を検討した。阻害活性は{（薬物無添加でIL-1 β 、TNF α 及びLPSの混合物刺激血管内皮細胞への薬物無添加U937の接着細胞数）-（薬物無添加で無刺激の血管内皮細胞への薬物無添加U937の接着細胞数）}/100%}として算定した。この結果を表1に示す。

【0023】

【表1】

| 塩酸ジラゼブ (μ M) | U937接着細胞数 (%コントロール) |
|----------------------|------------------------|
| 0.1 | 105.7 |
| 1 | 80.2 |
| 10 | 50.8 |

【0024】以下に具体的な製剤例を示す。

【0025】
実施例3 (糖衣錠)

| | |
|----------------|-------|
| 塩酸ジラゼブ | 50mg |
| トウモロコシ澱粉 | 27mg |
| 結晶セルロース | 10mg |
| カルボキシメチルセルロース | 10mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 2mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 1mg |
| 小計 | 100mg |
| コーティング (糖衣) | 150mg |
| 合計 (1錠当り) | 250mg |

【0026】塩酸ジラゼブからステアリン酸マグネシウムまでを用い、常法に従って素錠を製造した。次いで糖衣を施し、製品とした。

【0027】実施例4 (錠剤)

| | |
|----------|------|
| 塩酸ジラゼブ | 25mg |
| 賦形剤 (乳糖) | 20mg |
| 澱粉 | 50mg |
| セルロース | 5mg |
| 結合剤 | 適量 |

実施例7 (点眼剤)

100ml中

| | |
|-----------------|--------|
| 塩酸ジラゼブ | 0.10g |
| グリセリン | 1.80g |
| 0.1N水酸化ナトリウム水溶液 | 1.50ml |
| 塩化ベンザルコニウム | 0.005g |
| 滅菌精製水 | 適量 |

【0033】滅菌精製水90mlに塩酸ジラゼブを加えて溶解した後、グリセリン、塩化ベンザルコニウム及び0.1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、滅菌精製水を加えて全量を100mlとする。

【0034】

【発明の効果】ジラゼブは優れたV C A M-1の発現抑制作用及び細胞接着阻害作用を有し、毒性も少ないの

滑沢剤 適量

以上の組成を混合し、打錠して錠剤を製造した。

【0028】実施例5 (細粒)

| | |
|--------------------------|-------|
| 塩酸ジラゼブ | 50mg |
| 乳糖 | 447mg |
| トウモロコシ澱粉 | 119mg |
| 硬化ヒマシ油 | 80mg |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム | 40mg |
| カルボキシメチルセルロースカルシウム | 119mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 45mg |
| 2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート | 52mg |
| ・メタアクリル酸コポリマー | 8mg |
| ポリエチレングリコール6000 | 2mg |
| ステアリン酸ポリオキシル40 | 8mg |
| タルク | 30mg |
| 白糖 | 30mg |

【0029】塩酸ジラゼブからヒドロキシプロピルセルロースまでを用い、常法に従って細粒を製造した。残りのものを用いてコーティングし、製品とした。

【0030】実施例6 (注射剤)

| | |
|---------|-------|
| 塩酸ジラゼブ | 0.5mg |
| 塩化ナトリウム | 8.9mg |

注射用蒸留水にて全量を1.0mlとする。

【0031】以上の組成を完全に溶解した後、無菌濾過し、アンプルに充填して注射剤を製造した。

【0032】

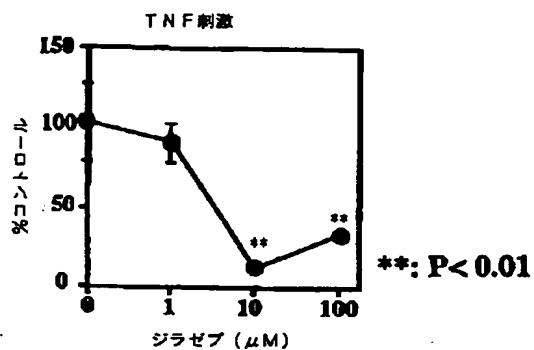
で、抗喘息剤、抗アレルギー剤及び抗リウマチ剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

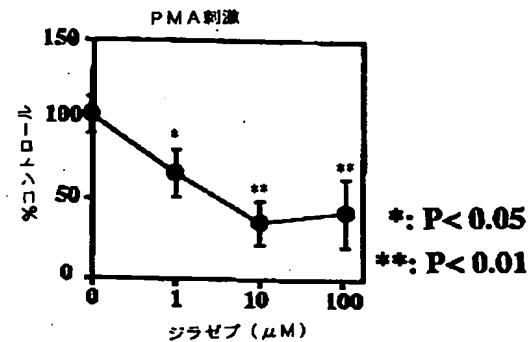
【図1】T N F刺激によるV C A M-1発現に対する塩酸ジラゼブの効果を示す図である。

【図2】P M A刺激によるV C A M-1発現に対する塩酸ジラゼブの効果を示す図である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int.C1.⁶ 識別記号
 A 6 1 K 31/55 A C D
 A D A
 // C 0 7 D 243/08 5 0 5

F I
 A 6 1 K 31/55 A C D
 A D A
 C 0 7 D 243/08 5 0 5

(72) 発明者 浦野 元
 三重県津市一身田中野70 第二清隆荘201
 号